

• 论 著 •

LTB₄ 和 LTFA 联合检测在早期诊断过敏性紫癜患儿肾脏受累中的应用及对预后的影响

薛伟世¹, 何 箴², 孔繁荣³, 丁炜利^{3△}

(1. 青岛市妇女儿童医院检验科, 山东青岛 266000; 2. 泰安市妇幼保健院, 山东泰安 271000; 3. 青岛市市立医院检验科, 山东青岛 266000)

摘要:目的 探讨白三烯 B₄(LTB₄)和白三烯 E₄(LTFA)联合检测在早期诊断过敏性紫癜患儿肾脏受累(HSPN)中的应用及对预后的影响。方法 选取 2014 年 1 月至 2016 年 10 月青岛市妇女儿童医院收治的 185 例 HSPN 患儿为研究对象(HSPN 组),选取同期体检健康的儿童 50 例为对照组。检测所有对象血清 LTB₄ 和 LTFA 含量,并分析其在 HSPN 早期诊断中的价值及对预后的影响。结果 与对照组相比,HSPN 患儿血清 LTB₄ 和 LTFA 含量明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 LTB₄ 和 LTFA 联合检测诊断价值,HSPN 曲线下面积为 0.899,敏感度为 0.810,均优于 LTB₄ 和 LTB₄ 单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。平均随访(28.4±10.3)个月,A 级预后 133 例(71.9%)、B 级预后 47 例(25.4%)、C 级预后 5 例(2.7%)。秩和检验结果显示,LTB₄<987.6 ng/L 的患儿预后优于 LTB₄≥987.6 ng/L 的患儿,LTFA<896.3 ng/L 的患儿预后优于 LTFA≥896.3 ng/L 的患儿。Spearman 分析,LTB₄ 和 LTFA 含量与预后呈负相关(r 分别为-0.693、-0.637, $P<0.05$),含量越高,预后越差。结论 联合检测 LTB₄ 和 LTFA 对于早期诊断 HSPN 以及预后判断均具有重要的临床意义。

关键词:LTB₄; LTFA; 过敏性紫癜; 肾脏受累; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)24-3426-03

The value of combined detection of LTB₄ and LTFA in early diagnosis of renal involvement in children with henoch schonlein purpura and its influence on prognosis

XUE Weishi¹, HE Zheng², KONG Fanrong³, DING Weili^{3△}

(1. Clinical Laboratory, Qingdao Women and Children Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China;
2. Taian Maternal and Children Health Care Hospital, Taian, Shandong 271000, China;
3. Clinical Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China)

Abstract:Objective To investigate the value of leukotriene B₄(LTB₄) and leukotriene E₄(LTFA) in early diagnosis of renal involvement in children with Henoch Schonlein purpura (HSPN) and its influence on prognosis. **Methods** A total of 185 children with HSPN were enrolled in our hospital from January 2014 to October 2016. A total of 50 healthy children were selected as control group at the same period. The serum levels of LTB₄ and LTFA in all subjects were detected, and their value in early diagnosis of HSPN and its influence on prognosis were analyzed. **Results** Compared with the control group, the serum levels of LTB₄ and LTFA in children with HSPN were significantly higher($P<0.05$), the contents were 987.6 ng/L and 896.3 ng/L, respectively. The AUC of the combined detection of HSPN was 0.899 and the sensitivity was 0.810, which was better than that of LTB₄ and LTB₄ alone($P<0.05$). The average follow-up was (28.4±10.3) months, with grade A prognosis in 133 cases(71.9%), B grade in 47 cases(25.4%), and C grade in 5 cases(2.7%). The rank sum test showed, the prognosis of children with LTB₄<987.6 ng/L was better than that of children with LTB₄≥987.6 ng/L, the prognosis of children with LTFA<896.3 ng/L was better than that of children with LTFA≥896.3 ng/L. Spearman analysis showed that the content of LTB₄ and LTFA was negatively correlated with prognosis($R_s=-0.693$ and -0.637 , $P<0.05$). The higher contents of LTB₄ and LTFA, the worse the prognosis. **Conclusion** Combined detection of LTB₄ and LTFA has important clinical significance for early diagnosis and prognosis of HSPN.

Key words:LTB₄; LTFA; henoch schonlein purpura; renal involvement; prognosis

过敏性紫癜(HSP)是儿科常见的自身免疫性小血管炎性疾病,临床主要表现为皮肤紫癜,易累及胃肠道、关节和肾脏,引起严重的胃肠道出血、关节疼痛和紫癜性肾炎^[1-2]。近年来,小儿 HSP 发病率呈逐年升高之势,特别是部分患儿易累及肾脏,引起过敏性紫癜肾炎(HSPN),研究显示约 15% 的 HSPN 患儿会发生持续性肾损害,8% 的患儿最终进展为肾功能不全,严重影响患儿预后,甚至威胁生命^[3-4]。临床上易将 HSPN 误诊为胃肠疾病,错过最佳治疗时机,延误病情,所以早期诊断 HSPN 具有十分重要的临床意义。然而,目前临床上尚缺乏特

异性的诊断 HSPN 的特异性生物学指标。本研究通过受试者工作曲线(ROC)分析白三烯 B₄(LTB₄)和白三烯 E₄(LTFA)联合检测早期诊断 HSPN 的价值,并探讨其对患儿预后的影响,从而为 HSPN 的临床诊疗提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 10 月青岛市妇女儿童医院检验科收治的 185 例 HSPN 患儿为 HSPN 组,男 96 例,女 89 例,年龄 2~12 岁,平均年龄(7.3±4.1)岁。纳入标准:符合《诸福棠实用儿科学》HSPN 诊断标准^[5];均为首次

发病就診治疗,排除复发性过敏性紫癜。排除标准:血小板减少性紫癜、IgA 肾病、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫疾病,其他重要器官功能障碍患儿。选取同期健康体检儿童 50 例为对照组。2 组性别、年龄等基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本次研究获得患儿监护人同意并经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 抽取所有对象清晨空腹肘静脉血 5 mL,4 000 r/min,离心 10 min,留取上层血清。采用双抗体酶联免疫吸附实验(ELISA)检测血清 LTB4 和 LTFA 含量,试剂盒购自武汉博士得生物有限公司,所有检测操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 HSPN 预后判断 至随访终点时,参照文献^[6]对 HSPN 预后进行判断,预后分为 4 个等级。A 级:症状完全消失,血压、尿检和肾功能完全恢复正常;B 级:尿轻度异常,少量蛋白尿($<1\text{ g/d}$),和(或)镜下血尿,血压和肾功能正常;C 级:活动性肾病,大量蛋白尿($\geq 1\text{ g/d}$),和(或)高血压,肾小球滤过率 $\geq 1.0\text{ mL}\cdot\text{s}^{-1}/1.73\text{ m}^2$;D 级:肾功能不全,肾小球滤过率 $<1.0\text{ mL}\cdot\text{sL}/1.73\text{ m}^2$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计分析数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。采用受试者工作曲线(ROC)评价 LTB4 和 LTFA 联合检测早期诊断 HSPN 的价值。采用秩和检验比较不同 LTB4 和 LTFA 含量患儿的预后。采用 Spearman 分析 LTB4 和 LTFA 含量与预后的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 LTB4 和 LTFA 含量比较 HSPN 组血清 LTB4 和 LTFA 含量均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 LTB4 和 LTFA 含量比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	LTB4(ng/L)	LTFA(ng/L)
对照组	50	201.5 \pm 74.1	133.4 \pm 58.3
HSPN 组	185	987.6 \pm 308.5	896.3 \pm 274.2
<i>t</i>		31.463	35.027
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 LTB4 和 LTFA 联合检测早期诊断 HSPN 的价值 ROC 曲线分析显示,LTB4 和 LTFA 联合检测诊断 HSPN 的曲线下面积(AUC)为 0.899,敏感度为 0.810,均优于 LTB4 和 LTB4 单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。LTB4 和 LTFA 联合检测时的特异度较略高于 LTB4,略低于 LTFA,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2 和图 1。

表 2 ROC 曲线分析 LTB4 和 LTFA 联合检测早期诊断 HSPN 的价值			
指标	AUC	敏感度	特异度
LTB4	0.812	0.709	0.824
LTFA	0.774	0.643	0.793
联合检测	0.899	0.810	0.819

2.3 血清 LTB4 和 LTFA 含量与 HSPN 患儿预后 至随访终点时,185 例 HSPN 患儿随访时间 6~41 个月,平均随访(28.4 \pm 10.3)个月。预后 A 级 133 例(71.9%),预后 B 级 47

例(25.4%),预后 C 级 5 例(2.7%),无一例进展为肾功能不全(D 级)。185 例 HSPN 患儿初次就诊时,血清 LTB4 和 LTFA 平均含量分别为 987.6 ng/L 和 896.3 ng/L。与 LTB4 $\geq 987.6\text{ ng/L}$ 的患儿比较,LTB4 $<987.6\text{ ng/L}$ 患儿的预后更好,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 LTFA $\geq 896.3\text{ ng/L}$ 的患儿比较,LTFA $<896.3\text{ ng/L}$ 患儿的预后更好,差异有统计学意义($P<0.05$)。LTB4 和 LTFA 含量与预后明显负相关(r 分别为 -0.693 和 -0.637 , $P<0.05$),含量越高,预后越差。

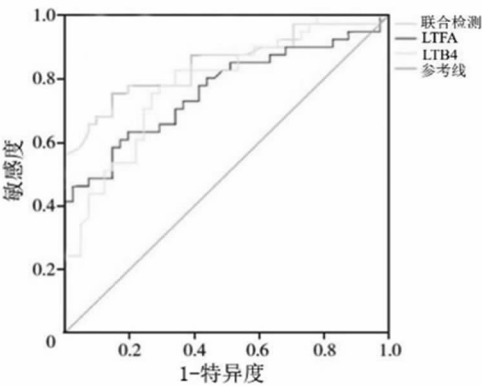


图 1 ROC 曲线分析 LTB4 和 LTFA 联合检测早期诊断 HSPN 的价值

3 讨 论

HSP 是一种自身免疫性小血管炎性疾病,毛细血管通透性和脆性增加,红细胞外溢,患儿皮肤出现反复发作的紫癜。HSP 的早期临床表现易与关节炎、胃肠道疾病等混淆,故临床上易被误诊,延误病情。HSP 除了累及关节和胃肠道外,还会引起其他器官功能障碍,其中 HSPN 是最为严重的并发症,镜下或肉眼可见血尿、蛋白尿,部分患儿会发生持续性肾损害,严重者可进展为肾功能不全,可导致死亡^[7-8]。所以 HSPN 的早期诊断和积极防治尤为重要。

LTB4 和 LTFA 是白三烯家族成员之一,由体内花生四烯酸代谢形成,是一组重要的炎症介质,参与过敏性鼻炎、咳嗽变异性哮喘、荨麻疹、过敏性紫癜、类风湿性关节炎等多种炎症疾病的病理过程^[9-10]。LTB4 和 LTFA 主要由活化的巨噬细胞和中性粒细胞产生,是目前发现的最强的细胞趋化因子,能够募集中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等,使其聚集于炎症反应发生部位,产生和释放更多的 LTB4、蛋白酶和自由基等,进一步加强花生四烯酸的瀑布样反应,从而引起全身炎症反应,导致血管炎性反应损伤、红细胞外溢等,故血清中的 LTB4 和 LTFA 含量能够反映机体血管炎性反应的程度^[11-12]。

国内外大量证据表明,白三烯家族成员参与了 HSPN 的病理过程,在调节肾小球功能和保持结构完整性方面发挥重要作用,通过收缩肾脏血管平滑肌和系膜细胞,减少肾血流量,降低肾小球滤过率;通过增强肾系膜细胞肾小球内皮细胞与中心粒细胞、白细胞、单核细胞的黏附作用,诱导肾系膜细胞和肾小球内皮细胞异常增殖^[13-14]。陈晓英等^[15]研究发现,HSPN 患儿 LTB4 和 LTFA 含量显著高于正常健康儿童,且其含量随着 HSPN 病例分级的加重而不断增加。本研究中,HSPN 组血清 LTB4 和 LTFA 含量分别高达 987.6 ng/L 和 896.3 ng/L,均明显高于对照组,这与陈晓英等的研究基本一致。以上结果说明 LTB4 和 LTFA 很可能参与了 HSPN 的发生发展,有可能成为早期诊断 HSPN 的指标。为此本研究进一步采用 ROC

曲线分析 LTB4 和 LTFA 对 HSPN 的诊断价值,结果发现,二者联合检测的 AUC 为 0.899,敏感度为 0.810,明显高于单独检测。不同的是,本研究未分析 LTB4 和 LTFA 含量与 HSPN 病情严重程度关系,转而观察了 LTB4 和 LTFA 含量对患儿预后的影响,结果发现,LTB4 和 LTFA 含量与预后呈明显负相关,含量越高,患儿预后越差。所以监测血清 LTB4 和 LTFA 有助于对患儿预后的判断。

综上所述,HSPN 患儿血清 LTB4 和 LTFA 含量明显升高,可能参与了疾病的发生、发展,联合检测血清 LTB4 和 LTFA 含量对于 HSPN 的早期诊断及预后判断具有重要临床意义。

参考文献

[1] Davin JC. Henoch-Schonlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(3): 679-689.

[2] 刘玲,张东风,李春珍,等. 儿童过敏性紫癜肾炎的临床及病理分析[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(2): 151-154.

[3] Chen JY, Mao JH. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management [J]. World Journal of Pediatrics, 2015, 11(1): 29-34.

[4] Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, et al. Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment[J]. Fukushima J Med Sci, 2013, 59(59): 15-26.

[5] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.

[6] 冯丹,郝胜,钮小玲,等. 儿童紫癜性肾炎预后的相关因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(9): 679-682.

[7] 刘丽君,于静,李宇宁. 儿童过敏性紫癜 325 例回顾性分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1079-1083.

[8] 曹桂红. 过敏性紫癜性肾炎发病因素相关性研究及护理对策[J]. 中华全科医学, 2015, 13(1): 126-128.

[9] 张桂荣,白雪景,张艳梅,等. 白三烯受体拮抗剂治疗咳嗽变异性哮喘[J]. 河北医药, 2016, 38(13): 2054-2055.

[10] 过毅. 白三烯受体拮抗剂治疗反复发作的儿童过敏性紫癜的临床探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011(11): 119-119.

[11] 叶成海,张燕钦,黄惠仪. 过敏性紫癜患儿尿白三烯 E4 测定的临床意义[J]. 海南医学, 2011, 22(7): 120.

[12] 陈晓英,郑文洁,陈敏广. 半胱氨酸白三烯与儿童过敏性紫癜肾炎发病及病理的相关性[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(5): 425-427, 插 1.

[13] 秦月宁,肖君刚. 过敏性紫癜患者血清组胺和白三烯 B4 的检测[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(2): 138-139.

[14] Tayabali S, Andersen K, Yoong W. Diagnosis and management of henoch-schonlein purpura in pregnancy: a review of the literature[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(4): 825-829.

[15] 陈晓英,易著文,何庆南. 过敏性紫癜肾炎患儿白三烯表达水平的临床及病理研究[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(4): 272-275.

(收稿日期:2017-05-27 修回日期:2017-08-16)

(上接第 3425 页)

HA, et al. Diagnostic value of cyfra 21-1 and carcinoembryonic antigen in differentiation between benign and malignant pleural effusion[J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2015, 64(2): 411-417.

[5] 伍华颖,赵思婷. 癌胚抗原,CA125,神经元特异度烯醇化酶和细胞角蛋白 19 片段 21-1 联合检测对肺癌的诊断价值观察[J]. 中国医学工程, 2016, 24(11): 49-50.

[6] Calcagni ml, Taralli S, Cardillo GA, et al. Diagnostic performance of F-18-Fluorodeoxyglucose in 162 small pulmonary nodules incidentally detected in subjects without a history of malignancy[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(4): 1303-1309.

[7] 白玥,辛秀琴,孟珊珊,等. 高分辨 CT 表现对孤立性肺结节良恶性鉴别的研究进展[J]. 中国老年学, 2015, 35(19): 5670-5672.

[8] 陈金亮,吕学东,吴丹丹,等. 146 例孤立性肺结节的临床分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(17): 2375-2376.

[9] Wang YX, Gong JS, Suzuki K, et al. evidence based imaging strategies for solitary pulmonary nodule[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(7): 872-887.

[10] Guo N, Zhou QB, Chen RF, et al. Diagnosis and surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pan-

creas: analysis of 24 cases[J]. Can Med Assoc J, 2011, 54(6): 368-374.

[11] 沈可欣,王亚东,王芸,等. 干细胞标志物 CD133, PSCA 和 Oct-4 在胃癌组织中表达及其临床意义[J]. 中国老年学, 2017, 37(1): 46-47.

[12] Ni LF, Liu XM. Diagnostic value of serum tumor markers in differentiating malignant from benign solitary pulmonary nodules[J]. Journal of Peking University (Health Sciences), 2014, 46(5): 707.

[13] 洪军,孙爱军. 血清 CEA, CA125, CYFRA21-1, NSE 联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 河北医药, 2014(5): 697-699.

[14] 雷晴,彭波,龙飞,等. 孤立性肺结节与肿瘤标志物动态水平的相关性研究[J]. 四川医学, 2016, 37(6): 588-590.

[15] 李时孟,潘宝香,刘春迎,等. 肿瘤标志物分子生物学检测技术研究的新进展[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(12): 2148-2149.

[16] 奚小祥,吕必宏,叶婷,等. NSE, Cyfra21-1, CEA 及 CA125 在孤立性肺结节诊断中的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 41-43.

(收稿日期:2017-05-25 修回日期:2017-08-14)